

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

*В.А.Георгіянци, В.А.Міщенко**

Національна фармацевтична академія України
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: герпетична інфекція; лабораторна діагностика; терапія; діти

З метою покращення діагностики та обґрунтування схеми раціональної терапії гострих інфекцій дихальних шляхів герпетичної етіології на маркери герпетичної інфекції було обстежено 108 дітей віком від 1 місяця до 14 років. Доведено, що в етіологічній структурі гострих інфекцій дихальних шляхів на долю герпетичної інфекції припадає 66%. Наявність обтяженого сімейного анамнезу по герпетичній інфекції, ускладнений перебіг раннього перинатального періоду, несприятливий преморбідний фон у хворих з гострою інфекцією дихальних шляхів є підставою для призначення вірусологічних методів дослідження на серологічні маркери вірусу звичайного герпесу. Найбільш доцільним для діагностики гострих інфекцій дихальних шляхів герпетичної етіології у дітей є поєднане виявлення антигену вірусу простого герпесу у крові та сумарних антитіл до нього. Діагностично вагомим є наявність антигена ВЗГ у слині та лікворі. Використання при тяжкому перебігу гострих інфекцій дихальних шляхів герпетичної етіології противірусних препаратів (зовіраксу, віролексу) та індукторів інтерферону (циклоферону, аміксину) на фоні базисної терапії є ефективним, доцільним, патогенетично та клінічно обґрунтованим.

Інфекційна захворюваність в Україні залишається на стабільно високому рівні, а кожного року від інфекції вмирає 800-1000 дітей. Реєструється високий рівень захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції [3]. Існують дані, що від 44 до 80% гострих респіраторних захворювань перебігає на фоні активної або латентної герпетичної інфекції [2, 9, 11]. Між іншим, гострі інфекції дихальних шляхів (ГДШ), обумовлені вірусом звичайного герпесу (ВЗГ), рідко діагностуються клініцистами. Пояснюється цей факт як відсутністю у лікарів підозри відносно етіологічної ролі ВЗГ у розвитку ГДШ у дітей, так і відсутністю притаманних тільки цій інфекції діагно-

стичних клінічних ознак [4, 6]. Саме тому ця інфекція своєчасно не діагностується, не призначається специфічна терапія, а при тяжкому перебігу захворювання найчастіше закінчується летальним кінцем [1, 15]. Запобігти несприятливому перебігу ГДШ герпетичної етіології у дітей можна лише шляхом використання сучасних методів лабораторної діагностики та призначенням на підставі отриманих результатів раціональної специфічної терапії.

Метою роботи було поліпшення на підставі ретельного аналізу епідеміологічно-анамнестичних даних та результатів, отриманих при використанні сучасних методів лабораторного дослідження, етіологічної діагностики та

обґрунтування схеми раціональної терапії дітей при тяжкому перебігу ГДШ, обумовлених ВЗГ

Матеріали та методи

Під наглядом знаходилося 108 дітей віком від 1 місяця до 14 років, які були госпіталізовані в ОДКЛ м. Харкова з приводу ГДШ — 61 (56 %) хлопчик і 47 (44%) дівчаток. Всі діти поступали до лікарні у тяжкому стані. В реанімаційне відділення було госпіталізовано 56 (52%) дітей, у профільне відділення — 52 (48%) дитини. В середньому у відділенні реанімації діти знаходилися протягом 5 ± 1 діб. Тривалість гіпертермічного синдрому склала в середньому $4,3 \pm 0,5$ днів. У 10 ($9 \pm 2,8$) дітей ГДШ супроводжувалася екзантемою. При анамнестичному дослідженні було з'ясовано, що від патологічної вагітності народилося 45 дітей ($42 \pm 4,8\%$), низьку масу тіла при народженні (менше ніж 2500 г) мали 15 дітей ($14 \pm 3,3\%$), ускладнений перебіг

В.А.Георгіянци — кандидат фарм. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Національної фармацевтичної академії України, завідувачка науково-методичної лабораторії з питань фармацевтичної освіти (м. Харків)

В.А.Міщенко — кандидат мед. наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти

Таблиця

Серологічні маркери герпетичної інфекції, виявлені у досліджуваних хворих

Маркери HSV-інфекції	Хворі на гостру герпетичну моноінфекцію дихальних шляхів (n=32)		Хворі на гостру герпетичну мікст-інфекцію дихальних шляхів (n=39)		Разом (n=71)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЛР на Ag HSV						
Кров	10	31	14	36	24	34
Слина	12	38	8	21	20	28
Ліквор	7	22	5	13	12	17
ІФА на Ag HSV						
Кров	22	69	25	64	47	66
Слина	18	56	16	41	34	48
Ліквор	8	25	13	33	21	30
Ab HSV (сумарні в крові)	29	91	32	82	61	86

раннього перинатального періоду спостерігався у 37 хворих (34±4,6%), відставання у ПМР спостерігалось у 17 (16±3,5%) дітей, часті застудні захворювання реєструвалися у 28 дітей (26±4,2%), тривала анемія в анамнезі була у 18 дітей (17±3,6%), неврологічна симптоматика (перинатальна енцефалопатія, наявність судом, гіпо- та гіпертонус м'язів, ДЦП, випадки втрати свідомості та ін.) спостерігалися у 34 дітей (31±4,5%). Обтяжену спадковість у відношенні герпесвірусної інфекції мали 73 дитини (68±4,5%).

Для діагностики герпетичної етіології ураження дихальних шляхів використовували: епідеміологічні та клініко-анамнестичні дані, а також поряд із загальноприйнятими методами лабораторного обстеження бактеріологічне та вірусологічне дослідження змиву з носоглотки, комплекс вірусологічних методів (імуоферментний аналіз (ІФА) на наявність антигену ВЗГ у слині, крові та лікворі, сумарних антитіл до нього у крові, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на антиген ВЗГ у слині, крові та лікворі).

Статистична обробка результатів, отриманих при клінічному та лабораторному дослідженні хворих, проводилась за допомо-

гою методів варіаційної статистики на ПВМ з використанням статистичної програми "Statgraphics".

Результати та їх обговорення

При обстеженні 108 хворих з ГІДШ на серологічні маркери герпетичної інфекції позитивний результат був отриманий у 71 дитини (66% випадків), негативний — у 37 дітей (34% випадків). Серологічні маркери герпетичної інфекції, що були виявлені у досліджуваних хворих, подані у таблиці.

ГІДШ герпетичної етіології була діагностована у 32 осіб (45%) з 71 хворого з позитивними результатами на маркери герпетичної інфекції; в інших 39 хворих (55%) — герпетична мікст-інфекція, яка перебігала на фоні парагрипу у 16 дітей; РС-інфекції — у 14 дітей, аденовірусні інфекції — у 7 хворих, грипу — у 2 дітей. У 37 дітей з негативними результатами на маркери герпетичної інфекції ГІДШ була обумовлена вірусом парагрипу у 15 дітей, РС-вірусом — у 13 хворих, аденовірусом — у 6 осіб, грипом — у 3 дітей.

Вивчення сімейного анамнезу довело, що обтяжена спадковість по герпетичній інфекції спостерігалася у 65 хворих (92±3,2%)

з 71 дитини, які мали позитивні результати на серологічні маркери герпетичної інфекції, і тільки 8 осіб (22±6,8%) з 37 хворих не були інфіковані ВЗГ (p<0,001). Доведено, що наявність клінічних проявів або серологічних маркерів герпетичної інфекції у матері в період вагітності та пологів несприятливо впливала на стан здоров'я дитини як під час народження, так і в подальшому. Низька маса тіла при народженні реєструвалася у 13 дітей (18±4,6%) з герпетичною інфекцією та у 2 дітей (5±3,6%), інфікованих ВЗГ (p<0,05). Ускладнений перебіг раннього перинатального періоду (наявність гіпотрофії, проявів діатезу, тривалий субфебрилітет, затяжна "фізіологічна жовтяниця") спостерігався у 36 (51±5,9%) дітей з герпетичною інфекцією, що статистично вірогідно (p<0,001) частіше в порівнянні з групою неінфікованих дітей — 1 особа (3±2,8%). Наявність неврологічної симптоматики у вигляді перинатальної енцефалопатії, гідроцефального синдрому, гіпо- та гіпертонусу м'язів, дитячого церебрального паралічу, періодичних судом та втрати свідомості спостерігалась у 23 дітей (32±5,6%), хворих на герпетичну інфекцію та у 11 (30±7,5%) хворих групи порівняння. Діти, інфіковані ВЗГ, не тільки частіше народжувалися з патологією, але і в подальшому розвивалися гірше. Затримка ПМР спостерігалася у 17 (24±5,1%) хворих з герпетичною інфекцією і не реєструвалася в групі неінфікованих дітей. Тривала анемія в анамнезі була у 18 (25±5,1%) дітей з герпетичною інфекцією та у 3 (8±4,5%) дітей групи порівняння (p<0,05). Таким чином, ретельний аналіз епідеміологічних та клініко-анамнестичних факторів дозволив виявити найбільш притаманні герпетичній інфекції епідеміологічно-анамнестичні діагностичні ознаки, наявність яких безумовно слід вважати вагомою підставою для призначення вірусологічних методів дослідження.

Діагностична значимість серологічних маркерів ВЗГ для встановлення діагнозу ГІДШ герпетичної етіології у дітей неоднорідна, тому в літературі все ще існує певна суперечність в інтерпретації отриманих результатів.

З метою оцінки ролі ВЗГ в етіопатогенезі пошкоджень дихальних шляхів у дітей нами була розроблена та впроваджена специфічна лабораторно-діагностична технологія. За допомогою ІФА на наявність антигену ВЗГ одночасно досліджували слину, кров та ліквор хворих, а також кров на сумарні противірусні антитіла. Додатково при необхідності досліджували слину, кров та ліквор хворих на присутність антигену ВЗГ за допомогою ПЛР.

За допомогою ІФА серед серологічних маркерів герпетичної інфекції найчастіше виявлялися сумарні антитіла до ВЗГ, а саме у 61 (86%) з 71 дитини. Між іншим відомо, що наявність специфічних противірусних антитіл до ВЗГ свідчить лише про інфікування вірусом, але цього замало для остаточної діагностики герпетичного пошкодження дихальних шляхів у дітей. Тому одночасно з виявленням специфічних антитіл до ВЗГ доцільно проводити дослідження слини та крові на наявність вірусного антигену. Позитивний результат на антиген ВЗГ у слині був отриманий у 34 дітей (48% випадків), в крові — у 47 дітей (66%), з них одночасно в слині та крові 19 дітей (26%). Відомо, що при наявності вірусного антигену в організмі людини повинні утворюватися антитіла. У 10 дітей (14%) з 71 хворого специфічні сумарні антитіла в крові виявлені не були, але несприятливий перебіг хвороби з наявністю менингеального синдрому дав підставу для подальшого проведення дослідження крові та ліквору на наявність антигену ВЗГ. В усіх хворих у крові та лікворі був знайдений антиген ВЗГ у високому титрі. Відсутність специфічних антитіл у 10 досліджених дітей при наявності вірусного ан-

тигена в крові та лікворі можна, на наш погляд, пояснити дефектом специфічного імунітету до ВЗГ. Крім того, низький рівень специфічних антитіл сприяє дисемінації та тривалій персистенції вірусу в крові, призводить до більш несприятливого перебігу хвороби з пошкодженням не тільки дихальних, шляхів але й інших життєво важливих органів. І навпаки, наявність високих титрів антитіл, поряд з високими титрами антигена ВЗГ в крові, стимулює утворення імунних комплексів, що теж несприятливо впливає на перебіг захворювання. Несприятливий перебіг хвороби у 21 досліджуваного нами хворого характеризувався насамперед розвитком менингеального синдрому (неспокою, млявості, головного болю, позитивних менингеальних знаків, енцефалітної реакції, судомного синдрому) та появою у 10 з них на фоні гіпертермії плямисто-папульозної екзантеми внаслідок формування імунних комплексів. При дослідженні ліквору цих дітей на антиген ВЗГ позитивний результат був отриманий у 21 (30%) хворого. При цьому антиген ВЗГ в крові виявлявся тільки у 8 дітей з 21 особи, в слині — у 1 дитини.

Таким чином, для діагностики ГІДШ герпетичної етіології доцільно, в першу чергу, проводити дослідження крові на наявність антигена ВЗГ та сумарних антитіл до нього. Відсутність специфічних антитіл до ВЗГ у крові не є підставою для припинення подальшого обстеження дитини на серологічні маркери герпетичної інфекції, особливо при несприятливому перебігу захворювання та обтяженому епідеміологічному анамнезі. Діагностично вагомим слід вважати наявність антигена ВЗГ у слині та лікворі. Рівень антигена ВЗГ в крові та титрів антитіл до нього має не тільки діагностичне, але і прогностичне значення та повинен враховуватися при виборі терапевтичної тактики.

Впровадження хіміотерапії ацикловіром та перші успіхи в ліку-

ванні герпетичної інфекції привернули увагу клініцистів до цієї проблеми [5, 8, 13]. Між іншим, відсутність у лікарів підозри відносно герпетичної етіології ГІДШ у дітей та несвоєчасне призначення противірусних препаратів, їх висока ціна і пов'язане з цим заниження лікувальної дози та тривалості терапевтичного курсу значно погіршують терапевтичний ефект, що сприяє формуванню резистентних до ацикловіру вірусних штамів [10, 14].

Критеріями для призначення противірусних препаратів дітям з ГІДШ герпетичної етіології були тяжкий перебіг хвороби, тривала гіпертермія, синдром дихальної недостатності, поява екзантеми, розвиток менингеального та лікворно-гіпертензійного синдромів, високі титри вірусного антигена в крові та лікворі на фоні діагностичних титрів антитіл. Поряд з базисною терапією 10 дітей з тяжким перебігом хвороби отримували противірусні препарати (зовіракс або віролекс) у дозі 5 мг/кг в/в крапельно, 2 рази на добу протягом 3-5 днів з наступним їх призначенням перорально у віковому дозуванні 4-5 разів на добу протягом 3-5 днів. У комплексі з противірусними препаратами призначалися індуктори інтерферону.

Циклоферон (неовір) призначався 1 раз на добу в/м, один раз у 3 дні, в об'ємі 5 ін'єкцій на курс з подальшою заміною його на аміксин. Аміксин є пероральним індуктором інтерферону, який здатний перитинати гематоенцефалічний бар'єр. Цей препарат особливо показаний при наявності антигена ВЗГ у лікворі.

Призначали аміксин в залежності від віку по 1/4-1 таблетці на добу за тією ж схемою, що і циклоферон.

Позитивний терапевтичний результат характеризувався скороченням періоду гіпертермії, тривалості синдромів дихальної недостатності та менингеального, а також реєстрації вірусного антигена в крові та лікворі. В групі дітей, які отримували етіотропну

терапію, практично не реєструвалися ускладнення у вигляді бактеріальної пневмонії.

ВИСНОВКИ

1. У структурі ГДШ на частку герпетичної інфекції припадає 66%.

2. Наявність обтяженого сімейного анамнезу по герпетичній інфекції, ускладнений перебіг раннього перинатального періоду, несприятли-

вий преморбідний фон у хворих з ГДШ є підставою для призначення вірусологічних методів дослідження на серологічні маркери ВЗГ.

3. Найбільш доцільним для діагностики гострої герпетичної інфекції дихальних шляхів у дітей є поєднане виявлення антигена ВЗГ у крові та сумарних антитіл до нього. Діагностично вагомим є

наявність антигена ВЗГ у слині та лікворі.

4. Використання при тяжкому перебігу ГДШ герпетичної етіології протівірусних препаратів (зовіраксу та віролексу), а також індукторів інтерферону (циклоферону та аміксіну) на фоні базисної терапії є ефективним, патогенетично та клінічно обгрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асланян Г.Г. // *Вестник оториноларингологии*. — 1995. — №4. — С. 37-40.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Брызжикова Т.С. // *Сб. науч. тр. Острые респираторные вирусные инфекции у детей. (Клиника, диагностика и лечение)*. ВНИИ гриппа. — С.-Пб., 1991. — С. 129-137.
3. Крамарев С.О. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 1998. — №6. — С. 8-10.
4. Крамарев С.О. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 1997. — №2. — С. 5-8.
5. Мельник В.В. // *Укр. мед. часопис*. — 1998. — №1 (3). — С. 50-54.
6. Мельниченко Э.М., Бинцаровская Г.В., Михайловская В.П. // *Здравоохранение Белоруссии*. — 1981. — №4. — С. 24-25.
7. Попова Р.Д., Голубев Д.Б. // *Сб. науч. тр. Ленингр. педиатр. мед. ин-та "Простой герпес. Этиология, диагностика, клинко-анатом. проявления"* / Под ред. А.В.Цинзерлинга. — Л., 1988. — 128 с.
8. Хахалин Л.Н. // *Терапевт. арх.* — 1997. — №11. — С. 81-86.
9. Чернишова Л.І. // *Мед. консультант*. — 1997. — №1. — С. 29-31.
10. Dwyer D.E., Kesson A.M. // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — Vol. 9, №1. — P. 24-30.
11. Greenberg S.B. // *Infect-Dis-Clin-North-Am.* — 1991. — Vol. 5, №3. — P. 603-621.
12. Spicher V.M., Bouvier P., Schlegel-Haueter S.E. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20, №3. — С. 265-72.
13. Tod M., Lokiec F., Bidault R. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, №1. — P. 150-157.
14. Whitley R.J., Gnann J.W. Jr. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — С. 782.
15. Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B. // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — №26. — P. 541-555.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 23.01.2002 р.